



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 9/70, 47/30, 47/10, 47/42, A61N 1/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/30621</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06241</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月10日(10.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/335602 1998年11月26日(26.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 片貝一哉(KATAGAI, Kazuya)[JP/JP] 安達博敏(ADACHI, Hirotoshi)[JP/JP] 井上和陸(INOUE, Kazutaka)[JP/JP] 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 田中 清, 外(TANAKA, Kiyoshi et al.) 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番2号 恵比寿ガーデンテラス武蔵館709 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE GEL COMPOSITION FOR IONTOPHORESIS AND APPARATUS THEREFOR</p> <p>(54) 発明の名称 イオントフォレーシス用粘着ゲル組成物及びその装置</p> <p>(57) Abstract A pressure-sensitive adhesive gel composition for iontophoresis which enables a basic drug to be efficiently delivered to a part within the living body. The composition comprises a basic drug, an acidic polymer, a polyfunctional epoxy compound, water, and a polyhydric alcohol and/or gelatin. The weight ratio of the basic drug to the acidic polymer is preferably from 10/1 to 1/10. The basic drug is preferably in a free form.</p> <p style="text-align: center;">09-831-879</p>		

09-831-879

(57)要約

塩基性薬物を生体内へ効率的に送達可能とするイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物及びその装置が提供される。このイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物は、塩基性薬物と、酸性高分子と、多官能エポキシ化合物と、水と、多価アルコール及び／又はゼラチンとを含有してなるものであり、塩基性薬物と酸性高分子の重量比は10:1~1:10とするのが好ましい。また、塩基性薬物はフリー体が好ましい。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	HR	クロアチア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CC	中東アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CN	中国	IN	インド	MX	メキシコ	US	米国
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CY	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

イオントフォレーシス用粘着ゲル組成物及びその装置

5 技術分野

本発明は、経皮又は経粘膜に適用し電氣的駆動力を利用して体内へ塩基性薬物を送達するイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物及びその装置に関する。

10 背景技術

イオントフォレーシス (Iontophoresis) は電氣的駆動力を用いた経皮及び経粘膜の吸収促進システムで、その原理は主に通電により陽極及び陰極間に生じた電界中を正にチャージした分子が陽極から出て陰極へ、負にチャージした分子が陰極から出て陽極へ移動する力に基づいて薬物分子の皮膚バリアー透過を促進するものである〔ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース (Journal of Controlled Release) 18巻、1992年、213～220頁；アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビュー (Advanced Drug Delivery Review) 9巻、1992年、119頁；ファルマシューティカル・リサーチ (Pharmaceutical Research) 3巻、1986年、318～326頁参照〕。

従来、経皮治療システム (TTS) に用いられる粘着性組成物としては、天然ゴム系、合成ゴム系、アクリル系、シリコーン系などの親油性基剤を含有するものが多く知られている。また、親水性粘着剤としては、ポリアクリル酸ナトリウムやカルボキシルビニルポリマーなどの親水性

基剤を含有するパップ剤が知られている。さらに、粘着力を上げるためにメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体を多官能エポキシ化合物で架橋した粘着組成物が特開昭56-154421号公報又は特開昭59-204117号公報に開示されている。塩基性薬物を含有する外用貼付剤としては、水溶性高分子、水及び保水剤を必須成分とする基剤にリドカイン又はその塩を含有する粘着ゲルが特開平4-305523号公報に開示されている。

一方、イオントフォレーシスによる薬物の投与に用いられる基剤としては、水溶性の基剤であることが必須であり、特開昭58-10050号公報あるいは特開昭63-92360号公報に開示されているように、従来、カラヤガム系の基剤やポリビニルアルコール系の基剤などが知られている。これらの基剤はゲルの粘着力が低く使用上のコンプライアンスの問題がある。また、金属で架橋させた水溶性ポリマーを基剤とした粘着組成物は通電時にゲルの凝集力が低下して粘着力が落ちるため、それを改善するものとして、無水マレイン酸共重合体又はマレイン酸共重合体、多官能エポキシ化合物及び多価アルコールを含有する粘着組成物が特開昭63-92683号公報に、アクリル酸とアクリルアミドの共重合体からなる基剤が特開平5-97662号公報に開示されている。しかしこれらの基剤組成ではイオントフォレーシスにおいて必要な電解質の添加により、ゲルの凝集力の低下による物理化学的性質及び経時安定性の変化や粘着力の低下などの新たな問題が生まれる。特に、塩基性薬物や塩などの配合においてその傾向は強くなる。

また、イオントフォレーシス用の基剤としてインピーダンスが小さくかつ塩析や分極を改善した粘着ゲル組成が特開平9-286891号公報に開示されている。このイオントフォレーシス用の基剤組成では、例えば塩化ナトリウムのような塩の配合においても適度な粘着性と低い電

気抵抗性を維持できるが、酸性薬物や塩基性薬物などのゲルのpH変化を引き起こす成分の添加においてはその物理化学的性質、粘着力及び経時安定性は十分とはいえない。

- しかしながら、前記従来の親油性粘着組成物については有機溶剤を必要とし、製造時に多くの熱量を必要とし、また、エマルジョン型のアクリル系粘着剤に見られるように界面活性剤を必要とするという問題があった。また、このような親油性の粘着組成物は皮膚刺激性が比較的大きく、製造時における作業環境にも問題があった。さらに、このような親油性粘着剤を用いたパップ剤については未だ十分な粘着力が得られていない。

- また、特開昭56-154421号公報や特開昭59-204117号公報に開示されている従来の親水性粘着組成物には、展着時の粘度が低いために厚みのコントロールが困難であるという問題があった。さらに、これらの基剤では塩などの電解質の添加によりゲルの物理化学的性質が大きく変化する。また、特開平4-305523号公報では塩基性薬物としてリドカインを含有する金属架橋型の粘着組成物が開示されている。しかし、金属で架橋させた水溶性ポリマーを基剤とした粘着組成物は、イオントフォーシスにおいては通電時にゲルの凝集力が低下して粘着力が落ちることに加えて、特に、陽極からのイオントフォーシスでは皮膚への金属イオンの移行による安全性に問題がある。

- 一方、上記特開昭58-10050号公報や特開昭63-92360号公報に開示されているイオントフォーシス用の従来のカラヤガム系の基剤やポリビニルアルコール系の基剤は、電解質によるゲル化への影響も少なく、通電を行う上での導電性は確保できる。しかし、これらの基剤は粘着力が低く使用上のコンプライアンスが悪く、さらに経時安定性に劣るという問題があった。

また、特開昭 6 3 - 9 2 6 8 3 号公報に開示されている従来の親水性
粘着組成物には、展膏時の粘度が低いため展膏を可能とするようにベー
スポリマーの量を増やし、かかるベースポリマーを溶解させるためにアル
カリで中和しなければならないという問題があった。そのため、これ
5 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050 1051 1052 1053 1054 1055 1056 1057 1058 1059 1060 1061 1062 1063 1064 1065 1066 1067 1068 1069 1070 1071 1072 1073 1074 1075 1076 1077 1078 1079 1080 1081 1082 1083 1084 1085 1086 1087 1088 1089 1090 1091 1092 1093 1094 1095 1096 1097 1098 1099 1100 1101 1102 1103 1104 1105 1106 1107 1108 1109 1110 1111 1112 1113 1114 1115 1116 1117 1118 1119 1120 1121 1122 1123 1124 1125 1126 1127 1128 1129 1130 1131 1132 1133 1134 1135 1136 1137 1138 1139 1140 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153 1154 1155 1156 1157 1158 1159 1160 1161 1162 1163 1164 1165 1166 1167 1168 1169 1170 1171 1172 1173 1174 1175 1176 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185 1186 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1193 1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212 1213 1214 1215 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222 1223 1224 1225 1226 1227 1228 1229 1230 1231 1232 1233 1234 1235 1236 1237 1238 1239 1240 1241 1242 1243 1244 1245 1246 1247 1248 1249 1250 1251 1252 1253 1254 1255 1256 1257 1258 1259 1260 1261 1262 1263 1264 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277 1278 1279 1280 1281 1282 1283 1284 1285 1286 1287 1288 1289 1290 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373 1374 1375 1376 1377 1378 1379 1380 1381 1382 1383 1384 1385 1386 1387 1388 1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403 1404 1405 1406 1407 1408 1409 1410 1411 1412 1413 1414 1415 1416 1417 1418 1419 1420 1421 1422 1423 1424 1425 1426 1427 1428 1429 1430 1431 1432 1433 1434 1435 1436 1437 1438 1439 1440 1441 1442 1443 1444 1445 1446 1447 1448 1449 1450 1451 1452 1453 1454 1455 1456 1457 1458 1459 1460 1461 1462 1463 1464 1465 1466 1467 1468 1469 1470 1471 1472 1473 1474 1475 1476 1477 1478 1479 1480 1481 1482 1483 1484 1485 1486 1487 1488 1489 1490 1491 1492 1493 1494 1495 1496 1497 1498 1499 1500 1501 1502 1503 1504 1505 1506 1507 1508 1509 1510 1511 1512 1513 1514 1515 1516 1517 1518 1519 1520 1521 1522 1523 1524 1525 1526 1527 1528 1529 1530 1531 1532 1533 1534 1535 1536 1537 1538 1539 1540 1541 1542 1543 1544 1545 1546 1547 1548 1549 1550 1551 1552 1553 1554 1555 1556 1557 1558 1559 1560 1561 1562 1563 1564 1565 1566 1567 1568 1569 1570 1571 1572 1573 1574 1575 1576 1577 1578 1579 1580 1581 1582 1583 1584 1585 1586 1587 1588 1589 1590 1591 1592 1593 1594 1595 1596 1597 1598 1599 1600 1601 1602 1603 1604 1605 1606 1607 1608 1609 1610 1611 1612 1613 1614 1615 1616 1617 1618 1619 1620 1621 1622 1623 1624 1625 1626 1627 1628 1629 1630 1631 1632 1633 1634 1635 1636 1637 1638 1639 1640 1641 1642 1643 1644 1645 1646 1647 1648 1649 1650 1651 1652 1653 1654 1655 1656 1657 1658 1659 1660 1661 1662 1663 1664 1665 1666 1667 1668 1669 1670 1671 1672 1673 1674 1675 1676 1677 1678 1679 1680 1681 1682 1683 1684 1685 1686 1687 1688 1689 1690 1691 1692 1693 1694 1695 1696 1697 1698 1699 1700 1701 1702 1703 1704 1705 1706 1707 1708 1709 1710 1711 1712 1713 1714 1715 1716 1717 1718 1719 1720 1721 1722 1723 1724 1725 1726 1727 1728 1729 1730 1731 1732 1733 1734 1735 1736 1737 1738 1739 1740 1741 1742 1743 1744 1745 1746 1747 1748 1749 1750 1751 1752 1753 1754 1755 1756 1757 1758 1759 1760 1761 1762 1763 1764 1765 1766 1767 1768 1769 1770 1771 1772 1773 1774 1775 1776 1777 1778 1779 1780 1781 1782 1783 1784 1785 1786 1787 1788 1789 1790 1791 1792 1793 1794 1795 1796 1797 1798 1799 1800 1801 1802 1803 1804 1805 1806 1807 1808 1809 1810 1811 1812 1813 1814 1815 1816 1817 1818 1819 1820 1821 1822 1823 1824 1825 1826 1827 1828 1829 1830 1831 1832 1833 1834 1835 1836 1837 1838 1839 1840 1841 1842 1843 1844 1845 1846 1847 1848 1849 1850 1851 1852 1853 1854 1855 1856 1857 1858 1859 1860 1861 1862 1863 1864 1865 1866 1867 1868 1869 1870 1871 1872 1873 1874 1875 1876 1877 1878 1879 1880 1881 1882 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 265

い。

また酸性高分子は、ポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビ
5 ニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる
1 種又は 2 種以上の組み合わせからなる。

また、塩基性薬物はフリー体が好ましい。塩基性薬物としては局所麻
酔剤が挙げられ、好ましくは局所麻酔剤と血管収縮剤の併用が挙げられ
る。ここで、局所麻酔剤としてはリドカイン、血管収縮剤としてはエピ
10 ネフリンが用いられる。この場合、リドカインとエピネフリンとの重量
比は 1000 : 1 ~ 2 : 1 とするのが好ましい。また、リドカインの配
合量は 1 重量% ~ 20 重量%、エピネフリンの配合量は 0.001 重量%
~ 0.5 重量%とするのが好ましい。さらに、抗酸化剤を含有するのが
望ましい。抗酸化剤は、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム
15 及び硫酸オキシキノリンからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の組
み合わせからなる。ここで、抗酸化剤の配合量は 0.001 重量% ~ 1.
0 重量%とするのが好ましい。

また、本発明に係るイオントフォーシス装置は、ドナー電極と、リ
ファレンス電極と、ドナー電極及びリファレンス電極にそれぞれ電氣的
20 に接合される電源装置とからなり、電源装置から出力される電流が直流、
パルス直流及びパルス脱分極直流のうちの少なくとも一つであって、電
流量が $0.5 \sim 2.0 \text{ mA} \cdot \text{min} / \text{cm}^2$ となるように構成される。

このように構成することにより、塩基性薬物を効率的に送達するため
のマトリックス型のイオントフォーシス用粘着ゲル組成物及びその装
25 置を得ることができる。この粘着ゲル組成物及びその装置では、ゲル組
成物による薬物輸率の低下を引き起こすことがなく、ゲルの成形性や粘

着性に優れ、かつ皮膚刺激性が低く、さらに展膏又は充填によって容易かつ安価に製造可能であるという利点を有する。

図面の簡単な説明

- 5 図 1 は、本発明に係るイオントフォレーシス装置におけるアプリーケーターの一例の断面を示す模式図である。

図 2 は、本発明に係るイオントフォレーシス装置の一例の断面を示す模式図である。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明に係る塩基性薬物を含有するイオントフォレーシス用粘着組成物及びその装置の好適な実施形態について詳細に説明する。

- 本発明に係る粘着ゲル組成物は、酸性高分子、多官能エポキシ化合物、水、多価アルコール及び／又はゼラチン、及び塩基性薬物を含み、酸性
- 15 高分子と塩基性薬物の重量比を調整することにより、薬物輸率を低下することがなく、成形性及び粘着性に優れたイオントフォレーシス組成物を与える。

- 例えば、粘着ゲル組成物における酸性高分子は水溶性高分子が好ましく、例えばポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、
- 20 メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の組み合わせをベースポリマーとすることで、皮膚あるいは粘膜との粘着性を持たせることが可能であり、また架橋剤として多官能エポキシ
- 25 シン化合物を使用することで、組成物の凝集力の低下を押さえることが可能となる。さらに、塩基性薬物のフリー体を加えてベースポリマーの力

- ルポキシル基を中和させることにより、pH調節剤などの添加を必要とせず凝集力の低下を抑え、pHを上昇させ皮膚刺激性の低減を可能にし、かつイオントフォーシス通電時の薬物と水素イオンの競合が減少し薬物の透過性が高まる。さらには、多価アルコールの添加により粘着組成物の凝集力、保水力、薬物溶解性の上昇が可能となり、ゼラチンの添加によりゲルの成形性が向上し製造時の展着性や裁断なども容易になる。

- このように本発明に係る塩基性薬物と酸性高分子の組み合わせにより、基剤のpHを弱酸～中性に調整でき、適度なゲルの成形性や粘着性が得られる。一方、塩基性薬物と塩基性高分子又は中性高分子などの組み合わせからなる基剤組成物では、ゲルのpHが塩基性側に大きく変化し、薬物の溶解性や薬物溶解性に加えてイオンの解離が低下することで吸収性も減少する。さらに塩酸などの酸性のpH調整剤を加えると、ゲルの形成能及び粘着性が低下する。また、ポリビニルアルコールやポリビニルピロリドンなどの中性高分子をベースポリマーとする基剤組成では、粘着力が不足して使用上のコンプライアンスが劣るという問題点がある。

- 本発明における塩基性薬物と酸性高分子の重量比は、基剤のpHを弱酸～中性に調整できる組み合わせであれば特に限定されないが、ゲルの成形性や粘着性及び薬物の拡散性や放出性などに影響のない10:1～1:10が望ましい。さらに望ましくは5:1～1:5であり、より望ましくは3:1～1:3である。この範囲において、ゲルは弱酸性～中性のpH3～7に調整される。このようなpHや粘着力に調整することで、皮膚への刺激性も低く、適度な粘着性が得られるために使用性や実用性、さらに製造時の粘性の面でも適している。

- 本発明に係る酸性高分子は、無溶剤で製造可能な親水性の粘着性基剤で、かつ皮膚に対する刺激性が低く適度な粘着力を示す物質であれば特

に制限されないが、例えば、含有する酸性高分子としてはポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー又はカルボキシメチルセルロースなどが含まれる。これらの酸性高分子をベースポリマーとすることで、競合イオンによる輸率の減少すなわち薬物透過性の低下を抑制できる。本発明における酸性高分子の配合量は、1～20重量%が好ましく、より好ましくは1～10重量%である。上記配合量が1重量%未満ではゲル成形性を有さない傾向にあり粘着性も低く、20重量%を超えると凝集力が強く展膏や充填などの製造面において好ましくない傾向にある。

さらに、粘着性の付与以外の目的、例えば粘着増強剤や結合剤などとして含有する添加高分子としては、寒天、デンプン、マンナン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、ジェランガム、タマリンドガム、カードラン、ペクチン、ファースセララン、グアーガム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、タラガム、カラヤガム、アラビアゴム、セルロース及びその誘導体類等のポリサッカライド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、などが挙げられ、これらは単独又は2種類以上の組み合わせで用いられる。

本発明において使用される多官能エポキシ化合物としては、例えばソルビトールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ジグリセロールポリグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテルなどが挙げられる。本発明にかかる多官能エポキシ化合物の配合量は基剤

全体に対して 0.01～2 重量%が好ましい。上記配合量が 0.01 重量%未満ではゲル成形性を有さない傾向にあり、2 重量%を超えると粘着性がなくなる傾向にある。

- 本発明において使用される多価アルコールとしては、例えばエチレン
- 5 グリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、D-ソルビトールやD-マニトール等の糖アルコール類、などが挙げられ、中でもポリエチレングリコール、グリセリンが好ましい。これらは単独で使用してもよく、
- 10 あるいは2種類以上を組み合わせ使用してもよい。本発明にかかる多価アルコールの配合量は10～60重量%であることが好ましい。上記配合量が10重量%未満では十分な凝集力が得られない傾向にあり、60重量%を超えると粘着性がなくなる傾向にある。

- 本発明において使用される水は皮膚角質層の膨潤、薬物の透過性を向
- 15 上及び導電性を得るためにも必要であり、含有する水分量は10～80重量%が好ましく、より好ましくは20～50重量%の範囲であることが望ましい。

- 本発明に係る粘着組成物に含有されるゼラチンは酸処理又はアルカリ処理した何れでもよく、ゼラチンの配合量は0.1～15重量%である
- 20 ことが好ましい。上記配合量が0.1重量%未満では十分な凝集力が得られない傾向にあり、15重量%を超えると適度な粘着性が得られなくなる傾向にある。また、必要ならばゲルの成形性、粘着性及び薬物の吸収性に影響がない範囲で、電解質、pH調節剤、安定化剤、増粘剤、湿潤剤、界面活性剤、溶解補助剤、吸収促進剤等を添加してもよい。例え
- 25 ば、電解質として塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂、等が挙げられ

る。本発明にかかる電解質の配合量は特に制限されるものではない。

本発明において使用される塩基性薬物には、薬理活性を有する化合物であれば薬物の種類は特に制限されず、例えば、抗生物質、抗真菌剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、利尿剤、降圧剤、抗高脂血症剤、
5 循環器用剤、抗血小板薬、止血剤、抗凝血剤、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗うつ剤、抗潰瘍剤、抗アレルギー剤、糖尿病治療剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生阻害剤、局所麻酔剤などが用いられる。

- 10 その例として、ゲルの成形性や粘着性に影響がないものであれば塩基性薬物のフリー体及び塩の何れでもよいが、フリー体が好ましい。

抗生物質としては、例えば、ゲンタンマイシン、リピドマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、アンピシリン、セフォチアム、セファゾリン、チエナマシ、スルファゼシ、ストレプトマイシン、カナマイシン、
15 リファンピシンなどが用いられる。

- 抗真菌剤としては、例えばアンフォテリシンB、イトラコナゾールや、フルコナゾール、 $2 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 4 - [4 - 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロポキシ] フェニル] - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン$ などが用いられる。
20

- 強心剤としては、ドパミン、ドブタミン、ユビデカレノンなどが用いられる。不整脈治療剤としては、例えばプロカインアミド、リドカイン、フェニトイン、プロプラノール、メトプロロール、ベラパミル、ジルチアゼム、オキシブレンオールなどが用いられる。血管拡張剤としては、
25 例えばニカルジピン、ベラパミル、パパベリン、トラゾリンなどが用いら

れる。利尿剤としては、例えばアセタゾラミド、メタゾラミド、クロロチアジド、フロセミド、トリウムテレン、アミロリド、アミノメトロジンなどが用いられる。降圧剤としては、例えばヒドララジン、ブドララジン、プラゾシン、ドキサソシン、カルテオロール、クロニジン、エナ

5 ラプリル、カプトプリル、デラプリル、マニジピン、ピナシジル、ミノキシジルなどが用いられる。循環器溶剤としては、例えば、エチレフリ

ン、ジヒドロエルゴタミンなどが用いられる。抗血小板薬としては、例えば、チクロピジンなどが用いられる。止血剤としては、エビネフリン

などが用いられる。

- 10 抗腫瘍剤としては、例えば 6-メルカプトプリン、シタラビン、ブレオマイシン、アクチノマシン D、マイトマシン C、アドリアマイシン、プロカルバジン、ドキシソルビシンなどが用いられる。

- 解熱剤、鎮痛剤または消炎剤としては、例えば、チアラミド、エモルファゾン、ブプレノルフィン、エプタゾシン、ペンタゾシン、ブトルフ
- 15 ァノール、トラマゾール、メペリジン、モルヒネ、ハイドロモルヒネ、フェンタニルなどが用いられる。筋弛緩剤としては、例えば、エペリゾン、チザニジン、クロルフェネシン、トルペリゾンなどが用いられる。
- 抗うつ剤としては、例えば、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、デシプラミン、マプロチリンなどが用いられる。

- 20 鎮咳去たん剤としては、例えばアンプロキシソール、ブロムヘキシン、エフェドリン、サルブタモール、ツロブテロール、フォルモテロール、アゼラスチン、ケトチフェン、コデイン、ピコベリダミンなどが用いられる。

- 鎮静剤としては、例えばクロルプロマジン、フルフェナジン、アトロ
- 25 ピンなどが用いられる。筋弛緩剤としては、例えばダントロレン、エペリゾン、チザニジン、トルペリゾン、ブリジノール、ツボクラリンなど

が用いられる。抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、エトサクシミドなどが用いられる。抗うつ剤としては、例えばイミプラミン、フェネルジンなどが用いられる。

- 5 抗潰瘍剤としては、例えばシメチジン、ファモチジンなどが用いられる。抗アレルギー剤としては、例えばジフェニルヒドラミン、クロルフェニラミン、シプロヘブタジン、ケトチフェン、エピナスチン、トリベレナミン、クレミゾールなどが用いられる。

- 10 糖尿病治療剤としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、グリペンクロミド、アセトヘキサミド、ミダグリゾール、グリミジン、グリピザイド、メトフォルミンなどが用いられる。

抗結核剤としては、例えばストレプトマイシン、カナマイシン、イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミドなどが用いられる。

- 15 麻薬拮抗剤としては、例えばプロタミン、ナロキソン、レバロルフアン、ナロルフィンなどが用いられる。骨吸収抑制剤としては、例えばラロキシフェン、アレンドロネートなどが用いられる。

- 20 局所麻酔剤としては、例えばリドカイン、テトラカイン、プロカイン、ベンゾカイン、エチドカイン、プリロカイン、ジブカイン、ブピバカイン、プロバラカイン、フェナカイン、コカイン、オキシプロカイン、プロピトカイン、アミノ安息香酸エチル、オルソカイン、オキセサゼイン、メピバカイン又はクロロプロカインなどが用いられる。

- 25 本発明において使用される塩基性薬物としては、上記局所麻酔剤が挙げられ、さらに好ましい塩基性薬物としては局所麻酔剤と血管収縮剤の併用が挙げられる。代表的な局所麻酔剤としてはリドカインがあり、表面・浸潤・伝達麻酔作用による帯状疱疹神経痛及び帯状疱疹後神経痛に対する神経ブロック療法、静脈留置針穿刺時の除痛などに用いられている。本発明における酸性高分子と塩基性薬物からなるイオントフォー

シス組成において、リドカインの局所麻酔効果は血管収縮剤のエピネフリンと併用することで作用時間の短縮、効果の増強及び作用の持続がはかられる。これは本発明の基剤組成において、基剤中に共存する競合イオン種が少なく、有効に薬物が吸収されたことに起因する。

- 5 本発明に係る局所麻酔用イオントフォレーシス組成物におけるポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる1種又は2種以上の組み合わせ
- 10 せからなる酸性高分子とリドカインとエピネフリンからなる塩基性薬物の重量比は、基剤のpHを弱酸～中性に調整できる組み合わせであれば特に限定されないが、ゲルの成形性や粘着性及び薬物の拡散性や放出性などに影響がない10:1～1:10が望ましい。さらに望ましくは5:1～1:5であり、より望ましくは3:1～1:3である。さらに、塩
- 15 基性薬物のリドカインとエピネフリンの重量比は特に限定はないが、好ましくは1000:1～2:1である。この範囲において調製されるゲルは弱酸性～中性のpH3～7に調整される。このようなpHや粘着力に調整することで、皮膚への刺激性も低く、適度な粘着性が得られるために使用性や実用性、さらに製造時の粘性の面でも適している。
- 20 さらに、本発明にかかるリドカインの配合量は1～20重量%であり、より好ましくは1～10重量%である。また、エピネフリンの配合量は0.001重量%～0.5重量%であり、より好ましくは0.01重量%～0.5重量%である。上記リドカインの配合量が1重量%未満では十分な吸収性が得られず、配合量が20重量%を超えると凝集力が強く展
- 25 膏などの製造面において好ましくない傾向にある。また、上記エピネフリンの配合量が0.001重量%未満ではリドカインの効果を増強しな

い傾向にあり、配合量が0.5重量%を超えると薬効の閾値になる。

さらに、本発明にかかる抗酸化剤はエピネフリンの酸化防止を目的に添加され、その種類は特に限定されないが、好ましくは水溶性の抗酸化剤であり、競合イオン種のすくない物質がよい。例えば、L-アスコルビン酸、エリソルビン酸、クエン酸、エデト酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム及び硫酸オキシキノリンなどが挙げられ、それらの群から選ばれた1種又は2種以上の組み合わせが用いられる。特に、亜硫酸水素ナトリウム又は硫酸オキシキノリンは微量で抗酸化作用を発揮するために、粘着ゲルの物理化学的性質を損なうことなく添加できる点で有用である。亜硫酸水素ナトリウム又は硫酸オキシキノリンの配合量は、0.001重量%～1.0重量%が好ましく、より好ましくは0.001重量%～0.5重量%であり、特に0.001～0.3重量%が好ましい。

後述するイオントフォレーシス装置を構成するリファレンス電極の組成物は、前述のような薬物を含むドナー電極の粘着ゲル組成物と同様に、酸性高分子、多官能エポキシ化合物又は金属化合物のうち1種又は2種、水、多価アルコール及び/又はゼラチンからなる基剤成分に、さらに導電性を改善するために電解質を加える。本発明中におけるリファレンス電極に使用する架橋剤は特に限定はされないが、多官能エポキシ化合物又は金属化合物のうち少なくとも1種が選択され、そのような金属化合物には水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。電解質として、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムの塩化物、リン酸塩又は硫酸塩、陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂、等が挙げられる。さらに、電解質としてはpH調節剤も含まれる。そのような、pH調節剤としてはトリエタノールアミンやジエタノールアミンなどのアミン類、水酸化

ナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムやカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの酸性高分子の塩類、塩基性高分子などがある。このようなリファレンス電極の物理化学的性質としてはドナー電極と類似した粘性、成形性や粘着性などを有することが望ましい。すなわち、リファレンス電極のゲルは弱酸性～中性のpH 3～7に調整され、粘着力も同程度であることが好ましい。このようにドナー電極と同程度の粘着性を示すことで、皮膚への刺激性も低く、適度な粘着性が得られる。さらに、ドナー電極、リファレンス電極及びそれらに接続した電源装置を皮膚に貼付した際の接着性において、貼付時の違和感もなくバランスのとれた製剤が得られる。また、ドナー電極及びリファレンス電極の基剤組成が類似することから、展膏や充填性などの製造面においても有効である。

本発明に係るイオントフォレーシス装置は、ドナー電極及びリファレンス電極の数には限定されないが、少なくとも1対のドナー電極及びリファレンス電極と、これらのドナー電極及びリファレンス電極に電気的に接合された1個の電源装置とを備えて構成される。ドナー電極及びリファレンス電極には、各々の粘着ゲルがそれぞれ積層される。本発明において使用される電極は、通常イオントフォレーシスにおいて使用できる導電性の電極材料からなるものであれば特に限定されない。このような導電材料としては、例えば、銀、塩化銀、アルミニウム、亜鉛、銅、鉄、カーボン、白金、チタン、ステンレス等が挙げられる。中でも、銀又は銀・塩化銀は抵抗値等の電気特性もよく、ペースト材料を用いて製造すれば安価で製造性も高い。

本装置は、皮膚に対して適用可能な種々のアプリーケーターを用いて、イオントフォレーシスにより、薬物を経皮的に投与するうえで有用である。図1は、本発明に係る粘着ゲル組成物を備えたアプリーケーターの一例の断面を示す模式図である。図1に示すように、アプリーケーターの基

- る場合、直流、パルス直流及びパルス脱分極直流の少なくとも一つを用いて、本装置の電極間に直流電圧を印加し通電することにより行うことができる。電源としては、連続直流電圧、パルス直流電圧を印加し得るものがよい。パルス直流電圧の周波数は、好ましくは0.1から200
- 5 kHz、より好ましくは1から100kHz、特に好ましくは5から80kHzの範囲より適宜選択される。パルス直流電圧のオン／オフ（on／off）の比は、1／100から20／1、好ましくは1／50から15／1、より好ましくは1／30から10／1の範囲より適宜選択される。
- 10 この場合、通電時間は特に限定はされないが、60分以下、より好ましくは30分以下、さらに好ましくは15分以下とするのがよい。電流量としては総電流量が0.25～5.00mA・min/cm²、より好ましくは0.5～2.0mA・min/cm²とするのがよい。ここで、電流量とは薬物の透過に使用される電流と時間の積を意味し、パルス直
- 15 流又はパルス脱分極直流を印加する際には電流は透過電流を示すものとする。

（実施例）

- 以下、実験例に基づいて実施例、比較例を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
- 20 お、以下の記載で「%」は、特に断らない限り「重量%」を意味するものとする。

- 実験例ではゲルの物性を成形性、体感及び粘着性により表1の各基準に従って評価した。ゲル表面のpHは、表面pH測定用電極（堀場製作所、6261-10C電極）を用いて測定した。成形性の指標として弾
- 25 性値（サン科学製、レオメーターCR-200D）及び体感値（しみだし）を、粘着性の指標としてブローブタック値（理学工業製、ブローブ

タックテスター)を用いた。

表 1

	成形性 (弾性値: g)		体感 (しみだし)		粘着性 (タック値: g F)		評価
	0 ~ 50	(弱い)	認められる		1 未満 (弱い)		
5	50 ~ 100	(中程度)	ほとんど認められない		1 ~ 5 (中程度)		△
	100 ~	(強い)	認められない		5 以上 (強い)		○

- さらに、局所麻酔剤を含有する製剤の薬理効果についても評価した。
- 実験開始前にモルモットの背部をバリカン、電気カミソリで除毛し、微
- 10 温湯を浸したガーゼで皮膚表面をよく拭き取った。背部正中線を中心に
- 右あるいは左側部を刺激用針で刺激し、皮膚の収縮反応が確実に現れる
- 部位を粘着ゲルの貼付部位とし、他の除毛部位に対照電極を貼付した。
- 薬物含有粘着ゲル (ドナー電極、 6 cm^2) を陽極側に、塩化ナトリウム
- を含む電極 (リファレンス電極、 6 cm^2) を陰極側にそれぞれ接続し、
- 15 通電を開始した。通電は直流電流 $0.1 \text{ mA} / \text{cm}^2$ 、15 分間とした。
- 通電終了後、ドナー電極貼付部位を刺激用針で6回刺激し、皮膚の収縮
- 反応の変化を経時的に観察した。なお、局所麻酔効果の判定基準は通電
- 直後の麻酔効果については表 2 に示す - ~ ++ で行い、麻酔効果の持続
- 性はその効果が 30 分以上持続するものを○、15 分以上 30 分未満持
- 20 続するものを△、ほとんど効果の見られないものを×として評価した。

表 2

反応回数	通電直後の麻酔スコア
5 ～ 6 回に反応	—
3 ～ 4 回に反応	(±) ～ ±
1 ～ 2 回に反応	+
無反応	++

< 実施例 1 >

本発明における塩基性薬物と酸性高分子又は中性高分子の組み合わせ組成例について表 3 に示す。塩基性薬物としてリドカイン又は塩酸リドカイン、酸性高分子としてポリアクリル酸、中性高分子としてポリビニルアルコールを用いて実施例 1 及び 2、比較例 1 及び 2 の粘着組成物を調製した。

表 3

塩基性薬物	酸性高分子 ポリアクリル酸系	中性高分子 ポリビニルアルコール系
リドカイン	実施例 1	比較例 1
塩酸リドカイン	実施例 2	比較例 2

(実施例 1)

ポリアクリル酸	8 重量部
グリセリン	40 重量部
エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
水	43.9 重量部
リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試

験に用いた。

(実施例 2)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	40 重量部
5	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
	水	43.9 重量部
	塩酸リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 1)

	ポリビニルアルコール	12 重量部
	水	80 重量部
15	リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を加熱しながら均一になるまで攪拌溶解し、その溶液を剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、-80℃ で凍結架橋させて本発明の比較粘着組成物を得た。完成した粘着組成物は、適当な形状に裁断して試験に用いた。

20 (比較例 2)

	ポリビニルアルコール	12 重量部
	水	80 重量部
	塩酸リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を加熱しながら均一になるまで攪拌溶解し、その溶液を剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、-80℃ で凍結架橋させて本発明の比較粘着組成物を得た。完成した粘着組成物は、

適当な形状に裁断して試験に用いた。

表 4 に実施例 1 及び 2 と比較例 1 及び 2 の粘着組成物の pH、成形性、体感及び粘着性を評価した。その結果、実施例 1 及び 2 における塩基性薬物と酸性高分子の組み合わせにおいて、ゲルの成形性及び粘着性について優れた物性を得た。また、ゲルの pH も 5 以下となり塩基性薬物は解離状態で存在することから、イオントフォーシスにおいて有利なイオン型で存在することが示唆された。一方、比較例 1 及び 2 はゲルの pH が高く薬物溶解性の低下及びイオン型での存在率が低下する可能性が示唆され、さらにゲルの粘着性は著しく小さかった。

10

表 4

	pH	成形性	体感	粘着性
実施例 1	4. 8	○	△	○
実施例 2	3. 8	△	△	○
比較例 1	8. 2	○	△	×
比較例 2	6. 6	○	△	×

15

< 実施例 2 >

本発明における塩基性薬物と酸性高分子の組み合わせ組成例において中和剤を使用した組成物例について表 5 に示す。塩基性薬物として塩酸リドカインを用い、中和剤として水酸化ナトリウムを添加した比較例 3 ～ 5 の粘着組成物を調製した。

20

表 5

塩基性薬物	中和剤なし	中和剤添加	中和剤添加	中和剤添加
リドカイン	実施例 1	—	—	—
塩酸リドカイン	実施例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5

25

(比較例 3)

ポリアクリル酸

8 重量部

	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0 . 1 重量部
	水	4 2 . 9 重量部
	水酸化ナトリウム	1 . 0 重量部
5	塩酸リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C で架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

10 (比較例 4)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0 . 1 重量部
	水	4 1 . 9 重量部
15	水酸化ナトリウム	2 . 0 重量部
	塩酸リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C で架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 5)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0 . 1 重量部
25	水	3 9 . 9 重量部
	水酸化ナトリウム	4 . 0 重量部

塩酸リドカイン

8 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試

5 験に用いた。

表 6 に示すように、実施例 1 のような酸性高分子であるポリアクリル酸と塩基性薬物であるリドカインの組み合わせでは、成形性、粘着性とも優れた物性を示すが、実施例 2 に示す組成物では、pH が低く、成形性の面でやや劣る。そこで、pH 調整剤として水酸化ナトリウムを添加
10 して比較例 3～5 の粘着性組成物を得た。その結果、ゲルの pH が高くなるとゲルの成形性や体感は改善されたが、粘着性は低下する傾向が観察された。

さらに、実施例 1 及び 2、比較例 3～5 の粘着性組成物を用いて、モルモットでピンブリッキング法による局所麻酔効果を評価した。その結果、表 6 に示すように実施例 1 の粘着性組成物と比較し、比較例 4、5
15 では薬効の低下が認められた。これは、ゲルの成形性を向上させるために添加した pH 調節剤の水酸化ナトリウムのナトリウムイオンと薬物の競合がおこったために局所麻酔効果が低下したものと考えられる。

表 6

20

	pH	成形性	体感	粘着性	薬理効果 (初期)
実施例 1	4.8	○	△	○	+
実施例 2	3.8	△	△	○	+
比較例 3	4.2	△	△	○	±
比較例 4	5.0	○	○	△	(±)
比較例 5	6.0	○	○	△	(±)

25

< 実験例 3 >

本発明の粘着ゲル組成物における架橋剤の比較及び多価アルコール添加の影響について評価した。表7に示すように、塩基性薬物としてリドカイン及びエピネフリンを、架橋剤として多官能エポキシ化合物又は金属化合物を用い、実施例3及び比較例6の粘着組成物を調製した。さらに、ゼラチンを添加した実施例4の粘着組成物を調製した。

表7

粘着組成物	架橋剤 多官能エポキシ化合物	架橋剤 金属化合物
ゼラチン非添加系	実施例3	—
ゼラチン添加系	実施例4	比較例6

10

(実施例3)

	ポリアクリル酸	6重量部
	グリセリン	40重量部
	水	45.6重量部
15	リドカイン	8重量部
	エピネフリン	0.1重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0.3重量部

この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して本発明の粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

20

(実施例4)

	ポリアクリル酸	6重量部
	グリセリン	40重量部
25	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1重量部
	ゼラチン	5重量部

水	40.5重量部
リドカイン	8重量部
エピネフリン	0.1重量部
亜硫酸水素ナトリウム	0.3重量部

- 5 この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例6)

10	ポリアクリル酸	6重量部
	グリセリン	40重量部
	水酸化アルミニウム	1重量部
	ゼラチン	5重量部
	水	39.6重量部
15	リドカイン	8重量部
	エピネフリン	0.1重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0.3重量部

- この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、
20 適当な形状に裁断して試験に用いた。

- また、表8に示すように実施例3及び4の粘着組成物では、ゲルの成形性、体感及び粘着性ともに優れていた。一方、比較例6ではゲルの成形性が低く、しみだしが観察され体感も悪かった。さらに、比較例6ではエピネフリンがアルミニウムと反応し、保存時にゲルの着色が観察され
25 た。一方、薬理効果は実施例3及び4では高い局所麻酔効果が認めら

れたが、比較例 6 では低下する傾向が認められた。ここで、ゼラチンを添加した実施例 4 の組成物は展膏や裁断などの製造時の取り扱いが容易になる利点が挙げられる。

表 8

5

評価	pH	成形性	体感	粘着性	薬理効果 (初期)
実施例 3	4.0	○	△	○	+
実施例 4	4.2	○	○	○	+
比較例 6	4.0	×	×	△	±

< 実験例 4 >

10

本発明の粘着ゲル組成物における成形性、粘着性及び薬理効果に及ぼす局所麻酔剤と酸性高分子の重量比の影響について評価した。表 9 に示すように、塩基性薬物としてリドカインは 2～12%、及びエビネフリン 0.1%、酸性高分子としてポリアクリル酸は 2～8% の範囲において、実施例 5～10 及び比較例 7～9 の粘着組成物を調製した。

15

表 9

リドカイン (%)	ポリアクリル酸 (%)			
	2%	4%	6%	8%
2%	—	—	—	比較例 7
4%	—	実施例 5	実施例 6	実施例 7
8%	比較例 8	実施例 8	実施例 9	実施例 10
12%	—	—	比較例 9	—

20

(実施例 5)

ポリアクリル酸	4 重量部
グリセリン	40 重量部
エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
ゼラチン	4.0 重量部
水	47.5 重量部

25

リドカイン	4 重量部
エピネフリン	0.1 重量部
亜硫酸水素ナトリウム	0.3 重量部

- この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例 6)

	ポリアクリル酸	6 重量部
10	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
	ゼラチン	4.0 重量部
	水	45.5 重量部
	リドカイン	4 重量部
15	エピネフリン	0.1 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0.3 重量部

- この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例 7)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
25	ゼラチン	4.0 重量部
	水	43.5 重量部

リドカイン	4 重量部
エピネフリン	0. 1 重量部
亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例8)

	ポリアクリル酸	4 重量部
10	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	47. 5 重量部
	リドカイン	4 重量部
15	エピネフリン	0. 1 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例9)

	ポリアクリル酸	6 重量部
	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
25	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	41. 5 重量部

リドカイン	8 重量部
エピネフリン	0. 1 重量部
亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例10)

	ポリアクリル酸	8 重量部
10	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	39. 5 重量部
	リドカイン	8 重量部
15	エピネフリン	0. 1 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例7)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
25	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	45. 5 重量部

リドカイン	2 重量部
エピネフリン	0. 1 重量部
亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 8)

	ポリアクリル酸	2 重量部
10	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	45. 5 重量部
	リドカイン	8 重量部
15	エピネフリン	0. 1 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 9)

	ポリアクリル酸	6 重量部
	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
25	ゼラチン	4. 0 重量部
	水	37. 5 重量部

リドカイン

1 2 重量部

エピネフリン

0. 1 重量部

亜硫酸水素ナトリウム

0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 5 0℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0℃ でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

- 表 1 0 に示すように実施例 5 ～ 1 0 の粘着組成物においては、成形性、粘着性及び薬理効果の何れも優れていた。一方、比較例 7 の組成においては高分子の量が少なく、成形性が不完全な粘着組成物であった。比較例 8 及び 9 における酸性高分子と塩基性薬物の重量比では、十分な中和ができず、成形性も十分ではなかった。特に、比較例 8 では塩基性薬物の溶解も不十分であり、ゲル中で結晶が観察された。このような粘着組成物の粘着性は著しく低かった。

15

表 1 0

20

	ポリアクリル酸 (%)	塩基性薬物 (%)	ポリアクリル酸： 塩基性薬物	成形性	粘着性	薬理効果 (初期)
実施例 5	4	4. 1	約 1 : 1	○	○	+
実施例 6	6	4. 1	約 3 : 2	○	○	+
実施例 7	8	4. 1	約 2 : 1	○	○	+
実施例 8	4	8. 1	約 1 : 2	○	○	+
実施例 9	6	8. 1	約 3 : 4	○	○	+
実施例 1 0	8	8. 1	約 1 : 1	○	○	+
比較例 7	8	2. 1	約 4 : 1	△	△	±
比較例 8	2	8. 1	約 1 : 4	×	×	—
比較例 9	6	1 2. 1	約 1 : 2	△	△	+

< 実験例 5 >

- 本発明の粘着ゲル組成物における成形性、粘着性及び薬理効果に及ぼすリドカインとエピネフリンの重量比の影響について評価した。表 1 1

に示すように、リドカインは0～10%及びエピネフリン0～0.5%、の範囲において、実施例11～30及び比較例10～19の粘着組成物を調製した。組成物中の酸性高分子の添加量は塩基性薬物の添加量に合わせて調整した。

5

表 1 1

10

エピネフリン濃度 (%)	リドカイン濃度 (%)				
	0	1	4	8	10
0	比較例10	比較例16	比較例17	比較例18	比較例19
0.010	比較例11	実施例11	実施例16	実施例21	実施例26
0.050	比較例12	実施例12	実施例17	実施例22	実施例27
0.100	比較例13	実施例13	実施例18	実施例23	実施例28
0.250	比較例14	実施例14	実施例19	実施例24	実施例29
0.500	比較例15	実施例15	実施例20	実施例25	実施例30

(実施例11～15)

	ポリアクリル酸	4重量部
	グリセリン	40重量部
15	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1重量部
	ゼラチン	4重量部
	水	50.1～50.59重量部
	リドカイン	1重量部
	エピネフリン	0.010～0.500重量部
20	亜硫酸水素ナトリウム	0.3重量部

この処方における諸成分を50℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に40℃でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理PETライナー上に1mm厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

25 (実施例16～20)

	ポリアクリル酸	6重量部
--	---------	------

	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	4 5. 1 ~ 4 5. 5 9 重量部
5	リドカイン	4 重量部
	エピネフリン	0. 0 1 0 ~ 0. 5 0 0 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、
- 10 適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例 2 1 ~ 2 5)

	ポリアクリル酸	6 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
15	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	4 1. 1 ~ 4 1. 5 9 重量部
	リドカイン	8 重量部
	エピネフリン	0. 0 1 0 ~ 0. 5 0 0 重量部
20	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、
- 25 適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例 2 6 ~ 3 0)

	ポリアクリル酸	8 重量部
--	---------	-------

	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	3 7. 1 ~ 3 7. 5 9 重量部
5	リドカイン	1 0 重量部
	エピネフリン	0. 0 1 0 ~ 0. 5 0 0 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、
- 10 適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 1 0 ~ 1 5)

	ポリアクリル酸	4 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
15	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	5 1. 1 ~ 5 1. 6 重量部
	エピネフリン	0 ~ 0. 5 0 0 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 3 重量部

- 20 この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 1 6)

25	ポリアクリル酸	4 重量部
	グリセリン	4 0 重量部

エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
ゼラチン	4 重量部
水	5 0. 9 重量部
リドカイン	1 重量部

- 5 この処方における諸成分を 5 0℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0℃で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 1 7)

10	ポリアクリル酸	6 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	4 5. 9 重量部
15	リドカイン	4 重量部

この処方における諸成分を 5 0℃に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0℃で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

20 (比較例 1 8)

	ポリアクリル酸	6 重量部
	グリセリン	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
25	水	4 1. 9 重量部
	リドカイン	8 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

5 (比較例 19)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	40 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
10	水	37.9 重量部
	リドカイン	10 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

実施例 11～30 と比較例 10～19 の粘着組成物を用いて、表 12 に示すような比較試験を行った。リドカインが 0% (比較例 10～15) 及び 1% (比較例 16 及び実施例 11～15) は成形性及び粘着力が、ポリアクリル酸の中和が十分に行なえないため、成形性が劣るゲルとな
20 った。一方、リドカインを 4% 以上添加した組成物の場合はポリアクリル酸の配合量を調整することで成形性及び粘着性とも優れたゲルが得られた。

局所麻酔効果はリドカインを添加していない比較例 11～15 では認められず、エピネフリンを添加していない比較例 16～19 では初期の
25 効果は認められたがその効果は持続せず短時間で消失した。一方、エピネフリン 0.01% 以上の添加濃度で顕著な持続効果が得られた。すな

わち、リドカインとエピネフリンの比で見ると、1000 : 1 ~ 2 : 1
の範囲で持続した薬効が確認された。

表 12

5

	リドカイン (LC, %)	エピネフリン (EPI, %)	LC : EPI	成形性	粘着性	薬理効果 (初期)	薬理効果 (持続性)
実施例 11	1	0.01	100 : 1	△	△	+	△
実施例 12	1	0.05	20 : 1	△	△	+	△
実施例 13	1	0.10	10 : 1	△	△	+	△
実施例 14	1	0.25	4 : 1	△	△	+	△
実施例 15	1	0.50	2 : 1	△	△	+	△
実施例 16	4	0.01	400 : 1	○	○	++	○
実施例 17	4	0.05	80 : 1	○	○	++	○
実施例 18	4	0.10	40 : 1	○	○	++	○
実施例 19	4	0.25	16 : 1	○	○	++	○
実施例 20	4	0.50	8 : 1	○	○	++	○
実施例 21	8	0.01	800 : 1	○	○	++	○
実施例 22	8	0.05	160 : 1	○	○	++	○
実施例 23	8	0.10	80 : 1	○	○	++	○
実施例 24	8	0.25	32 : 1	○	○	++	○
実施例 25	8	0.50	16 : 1	○	○	++	○
実施例 26	10	0.01	1000 : 1	○	○	++	○
実施例 27	10	0.05	200 : 1	○	○	++	○
実施例 28	10	0.10	100 : 1	○	○	++	○
実施例 29	10	0.25	40 : 1	○	○	++	○
実施例 30	10	0.50	32 : 1	○	○	++	○
比較例 10	0	0		×	△	-	×
比較例 11	0	0.01		×	△	-	×
比較例 12	0	0.05		×	△	-	×
比較例 13	0	0.10		×	△	-	×
比較例 14	0	0.25		×	△	-	×
比較例 15	0	0.50		×	△	-	×
比較例 16	1	0		△	△	±	×
比較例 17	4	0		○	○	+	×
比較例 18	8	0		○	○	+	×
比較例 19	10	0		○	○	+	×

25

<実験例 6>

本発明の粘着ゲル組成物における薬理効果に及ぼす電流量の影響について評価した。リドカイン 8% 及びエピネフリン 0.1%、電流 0.1 mA/cm^2 において、表 13 に示すように、貼付時間 5～30 分の範囲
 5 で、通電群として実施例 31～34、非通電群として比較例 20～23 を比較した。

表 13

貼付時間	通電群	非通電群
5 分	実施例 31	比較例 20
10 分	実施例 32	比較例 21
15 分	実施例 33	比較例 22
30 分	実施例 34	比較例 23

(実施例 31～34、比較例 20～23)

	ポリアクリル酸	8 重量部
	グリセリン	40 重量部
15	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	39.5 重量部
	リドカイン	8 重量部
	エピネフリン	0.1 重量部
20	亜硫酸水素ナトリウム	0.3 重量部

この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ でエピネフリン、抗酸化剤及び架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1mm 厚で展着し、
 適当な形状に裁断して試験に用いた。

25 実験開始前にモルモットの背部をバリカン、電気カミソリで除毛し、微温湯を浸したガーゼで皮膚表面をよく拭き取った。背部正中線を中心

に右あるいは左側部を刺激用針で刺激し、皮膚の収縮反応が確実に現れる部位を粘着ゲルの貼付部位とし、他の除毛部位に対照電極を貼付した。薬物含有粘着ゲル（ドナー電極、 6 cm^2 ）を陽極側に、塩化ナトリウムを含む電極（リファレンス電極、 6 cm^2 ）を陰極側にそれぞれ接続し、
 5 通電を開始した。非通電群は同様の貼付操作のみを行い、通電は行わなかった。通電は直流電流 0.1 mA/cm^2 とし、貼付時間 $5\sim30$ 分で行った。

表 1 4 から明らかなように比較例 2 0 ～ 2 3 に示す非通電においては、何れも局所麻酔作用は観察されなかった。一方、通電を行った場合は貼
 10 付時間 5 分以上で局所麻酔効果が観察され、約 $0.5\sim1.5\text{ mA}\cdot\text{min/cm}^2$ ではほぼ安定した局所麻酔効果の持続性が得られた。一方、 $1.5\text{ mA}\cdot\text{min/cm}^2$ 以上ではその効果は一定であった。

表 1 4

15

20

貼付時間	薬理効果 (初期)	薬理効果 (持続性)
実施例 3 1	+	Δ
実施例 3 2	++	\bigcirc
実施例 3 3	++	\bigcirc
実施例 3 4	++	\bigcirc
比較例 2 0	—	\times
比較例 2 1	—	\times
比較例 2 2	—	\times
比較例 2 3	—	\times

< 実験例 7 >

本発明の粘着ゲル組成物において、血管収縮剤（エピネフリン）の安定性に及ぼす抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム）の添加濃度の影響につ
 25 いて検討した。

（実施例 3 5）

- | | | |
|---|---------------------|-----------|
| | ポリアクリル酸 | 6 重量部 |
| | ポリエチレングリコール 400 | 40 重量部 |
| | エチレングリコールジグリシジルエーテル | 0.1 重量部 |
| | ゼラチン | 4 重量部 |
| 5 | 水 | 46.54 重量部 |
| | リドカイン | 3 重量部 |
| | エピネフリン | 0.05 重量部 |
| | 亜硫酸水素ナトリウム | 0.3 重量部 |
| | 硫酸オキシキノリン | 0.01 重量部 |
- 10 この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(実施例 36)

- | | | |
|----|---------------------|-----------|
| 15 | ポリアクリル酸 | 6 重量部 |
| | ポリエチレングリコール 400 | 40 重量部 |
| | エチレングリコールジグリシジルエーテル | 0.1 重量部 |
| | ゼラチン | 4 重量部 |
| | 水 | 46.24 重量部 |
| 20 | リドカイン | 3 重量部 |
| | エピネフリン | 0.05 重量部 |
| | 亜硫酸水素ナトリウム | 0.6 重量部 |
| | 硫酸オキシキノリン | 0.01 重量部 |

- この処方における諸成分を 50℃ に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 40℃ で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 PET ライナー上に 1 mm 厚で展膏し、適当な形状に裁断して試験に
- 25

用いた。

(比較例 2 4)

	ポリアクリル酸	6 重量部
	ポリエチレングリコール 4 0 0	4 0 重量部
5	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	4 6. 8 5 重量部
	リドカイン	3 重量部
	エピネフリン	0. 0 5 重量部

- 10 この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に用いた。

(比較例 2 5)

15	ポリアクリル酸	6 重量部
	ポリエチレングリコール 4 0 0	4 0 重量部
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0. 1 重量部
	ゼラチン	4 重量部
	水	4 5. 3 4 重量部
20	リドカイン	3 重量部
	エピネフリン	0. 0 5 重量部
	亜硫酸水素ナトリウム	1. 5 重量部
	硫酸オキシキノリン	0. 0 1 重量部

- 25 この処方における諸成分を 5 0 °C に加熱しながら均一になるまで混合攪拌し、最後に 4 0 °C で架橋剤を添加して比較粘着組成物を得た。剥離処理 P E T ライナー上に 1 m m 厚で展着し、適当な形状に裁断して試験に

用いた。

実施例 3 5、3 6 と比較例 2 4、2 5 の粘着ゲルを用いて、リドカイン及びエピネフリンの安定性について検討した。各粘着ゲルを 5 0℃に 4 週間保存した後、粘着ゲル中のリドカイン及びエピネフリンの含量を 5 測定した。その結果、表 1 5 に示すように各実施例及び比較例においてリドカインは約 1 0 0 % 回収でき、粘着ゲル中において安定であった。一方、エピネフリンは実施例 3 5 で約 9 6 %、実施例 3 6 で約 8 4 %、比較例 2 4 で約 6 7 %、比較例 2 5 で約 7 2 % であり、添加する亜硫酸水素ナトリウム濃度に応じて安定化効果が変化し、特に高濃度添加では 10 エピネフリンの安定性低下が観察された。

表 1 5

	リドカイン含量 (%, 対初期値)	エピネフリン含量 (%, 対初期値)
実施例 3 5	1 0 2 . 1 ± 0 . 4	9 5 . 7 ± 0 . 5
実施例 3 5	1 0 1 . 2 ± 4 . 0	8 3 . 7 ± 2 . 0
比較例 2 4	1 0 1 . 2 ± 3 . 4	6 7 . 4 ± 1 . 2
比較例 2 5	1 0 0 . 9 ± 2 . 2	7 2 . 3 ± 0 . 9

15

含量は平均±標準偏差 (n = 3) で示す。

産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明に係る粘着ゲル組成物は皮膚又は粘膜に 20 適用されるものであって、酸性高分子と、多官能エポキシ化合物と、水と、多価アルコール及び／又はゼラチンと、塩基性薬物とを含有するものであり、従来の基剤の欠点であった薬物輸率の低下を引き起こすことなく、成形性や粘着性に優れている。本発明に係る粘着ゲル組成物及びその装置は、製造性、取り扱い性、皮膚刺激性、経時安定性、薬理効果、電気的特性及び経済性の面において高水準を確保できるものであり、 25 医療分野のイオントフォーシスに用いるのに適している。

請 求 の 範 囲

1. 塩基性薬物と、酸性高分子と、多官能エポキシ化合物と、水と、多価アルコール及び／又はゼラチンとを含有することを特徴とするイオン
- 5 トフォレーシス用粘着ゲル組成物。
2. 塩基性薬物と酸性高分子の重量比が10:1～1:10であることを特徴とする請求の範囲第1項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
3. 酸性高分子が、ポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸
- 10 共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
- 15 4. 塩基性薬物がフリー体であることを特徴とする請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
5. 塩基性薬物が局所麻酔剤であることを特徴とする請求の範囲第4項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
6. 塩基性薬物が局所麻酔剤及び血管収縮剤であることを特徴とする請
- 20 求の範囲第4項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
7. 局所麻酔剤がリドカイン、血管収縮剤がエピネフリンであることを特徴とする請求の範囲第6項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。
8. リドカインとエピネフリンとの重量比が1000:1～2:1であることを特徴とする請求の範囲第7項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。

9. リドカインの配合量が1重量%～20重量%、エピネフリンの配合量が0.001重量%～0.5重量%であることを特徴とする請求の範囲第7項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。

10. 抗酸化剤をさらに含有することを特徴とする請求の範囲第7項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。

11. 抗酸化剤がピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム及び硫酸オキシキノリンからなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする請求の範囲第10項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。

10. 12. 抗酸化剤の配合量が0.001重量%～1.0重量%であることを特徴とする請求の範囲第10項又は第11項記載のイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物。

15. 13. ドナー電極と、リファレンス電極と、ドナー電極及びリファレンス電極にそれぞれ電氣的に接合された電源装置とからなり、電源装置から出力される電流が直流、パルス直流及びパルス脱分極直流のうちの少なくとも一つであって、電流量が $0.25 \sim 5.00 \text{ mA} \cdot \text{min} / \text{cm}^2$ であることを特徴とするイオントフォレーシス装置。

1 / 1

図 1

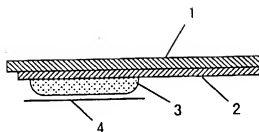
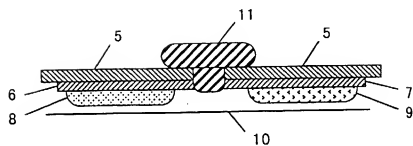


図 2





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/70, A61K47/30, A61K47/10, A61K47/42, A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/70, A61K47/30, A61K47/10, A61K47/42, A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 9-286891, A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.),	1-9
Y	04 November, 1997 (04.11.97) (Family: none)	10-12
Y	US, 3966905, A (Barnes-Hind Pharmaceuticals, Inc.), 29 June, 1976 (29.06.76) & JP, 50-031023, A & GB, 1430565, A & FR, 2231377, A1 & DE, 2422760, A	10-12
Y	Nippon Yakkyokukakata Kaisetsusho Henshu Iinkai ed. "Dai 13 kai Kaisei Nippon Yakkyokukata Kaisetsusho, Dai 1 bu Iyakuin Kakujo ['A'-gyo]~['Sa'-gyo]" 10 July, 1996 (10. 07. 96), Hirokawa Shoten, p.335-343	10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 January, 2000 (25.01.00)Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06241

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1-12 pertain to a pressure-sensitive adhesive gel composition for iontophoresis, while claim 13 pertains to an iontophoresis apparatus.

In claim 13, there is no statement concerning the pressure-sensitive adhesive gel composition which is the subject matter of claims 1-12 and claim 13 and are considered to be the same or corresponding special technical features.

Therefore, this international application contains two inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

請求の範囲 1-12

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ A61K9/70, A61K47/30, A61K47/10, A61K47/42, A61N1/30

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ A61K9/70, A61K47/30, A61K47/10, A61K47/42, A61N1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 9-286891, A (久光製薬株式会社) 4. 11月. 1997 (04. 11. 97) (ファミリーなし)	1-9 10-12
Y	US, 3966905, A (Barnes-Hind Pharmaceuticals, Inc.) 29. 6月. 1976 (29. 06. 76) & JP, 50-031023, A & GB, 1430565, A & FR, 2231377, A1 & DE, 2422760, A	10-12
Y	日本薬局方解説書編集委員会編「第十三改正日本薬局方解説書 第 一部医薬品各条【あ行】～【さ行】」10. 7月. 1996 (10. 07. 96) 廣川書店 p. 335-343	10-12

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 01. 00

国際調査報告の発送日

08.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-12はイオントフォレーシス用粘着ゲル組成物に係る発明であり、請求の範囲13はイオントフォレーシス装置に係る発明である。

請求の範囲13には、請求の範囲1-12に係る発明の粘着ゲル組成物に関する記載はなく、請求の範囲1-12と請求の範囲13には、同一又は対応する特別な技術的特徴と考えられる共通の事項は存在しない。

したがって、この国際出願には二の発明がある。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-12

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。